

论著·临床研究

IMP3、P16 蛋白、HE4、P53 蛋白在卵巢浆液性肿瘤中表达及其临床意义*

赵长燕¹, 贺红梅¹, 邵长好², 白金猛³

(河北省秦皇岛市妇幼保健院:1. 病理科;2. 妇科, 河北秦皇岛 066000;

3. 河北省秦皇岛市第一医院麻醉科, 河北秦皇岛 066000)

摘要:目的 探究胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3 (IMP3)、P16 蛋白、人附睾蛋白 4 (HE4)、P53 蛋白在卵巢浆液性肿瘤中表达及其临床意义。方法 采用免疫组织化学法对 2010 年 11 月至 2017 年 11 月该院卵巢浆液性囊腺瘤 204 例(良性组), 卵巢交界性浆液性肿瘤 42 例(交界性组), 卵巢浆液性癌 64 例(恶性组)组织进行 IMP3、P16 蛋白、HE4 及 P53 蛋白检测并分析临床病理意义。结果 IMP3、P16 蛋白、HE4 在良性组中的阳性表达率(15.20%、24.02%和 25.00%)明显低于交界性组(54.76%、71.43%和 71.43%)和恶性组(73.44%、85.94%和 75.00%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); P53 蛋白在良性组(4.90%)和交界性组(4.76%)阳性表达率明显低于恶性组(42.19%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); IMP3、HE4 和 P53 蛋白阳性表达率在不同分化程度卵巢浆液性癌间比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); HE4 阳性表达率在盆腔淋巴结有无转移者间比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 四项指标联合检测卵巢浆液性囊腺瘤灵敏度(92.19%)和特异度(96.88%), 显著高于 IMP3(分别为 42.19%和 60.94%)和 P16 蛋白单项检测(分别为 40.62%和 45.31%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。IMP3、P16 蛋白、HE4 和 P53 蛋白联合检测的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积 0.869 显著高于各指标单独检测的曲线下面积($P < 0.05$); 在四项指标的单独检测中, HE4 的 ROC 曲线下面积 0.816 最大($P < 0.05$)。结论 IMP3、P16 蛋白、HE4 和 P53 蛋白联合检测能够提升临床卵巢浆液性癌的诊断率, 有望成为卵巢浆液性癌检测良好指标。

关键词:卵巢浆液性肿瘤; P16 蛋白; P53 蛋白; 人附睾蛋白 4; 胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.010

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2019)06-0678-05

文献标识码:A

Expression of IMP3, P16 protein, HE4 and P53 protein in serous ovarian tumors and its clinical significance*

ZHAO Changyan¹, HE Hongmei¹, SHAO Changhao², BAI Jinmeng³

(1. Department of Pathology; 2. Department of Gynaecology, Qinhuangdao Maternal and Child Health Care Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China; 3. Department of Anesthesia, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, China)

Abstract: Objective To observe of expression of IMP3, P16 protein, HE4 and P53 protein in serous ovarian tumors and its clinical significance. **Methods** 204 cares with serous cystadenomas (benign group) and 42 cares with serous borderline tumors (borderline group) and 64 cares with serous adenocarcinomas (malignant group) in a hospital from November 2010 to November 2017, which were immunohistochemical stained IMP3, P16 protein, HE4 and P53 protein, the clinical pathological significance were analyzed. **Results** The expression rates of IMP3, P16 protein, HE4 in benign group (15.20%, 24.02% and 25.00%) was significantly lower than that in borderline group (54.76%, 71.43% and 71.43%) and malignant group (73.44%, 85.94% and 75.00%). The datas all had statistically significant difference ($P < 0.05$). The expression rates of P53 protein in benign group (4.90%) and borderline group (4.76%) was significantly lower than that in malignant group (42.19%). The datas all had statistically significant difference ($P < 0.05$). The expression rates of IMP3, HE4 and P53 protein were significantly different in different differentiation degrees serous adenocarci-

* 基金项目:秦皇岛重点研发计划科技支撑项目(201703A137)。

作者简介:赵长燕,女,主管技师,主要从事 5 种免疫组化在卵巢浆液性肿瘤的生物学意义鉴别诊断及预后研究。

本文引用格式:赵长燕,贺红梅,邵长好,等. IMP3、P16 蛋白、HE4、P53 蛋白在卵巢浆液性肿瘤中表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 678-682.

nomas ($P < 0.05$). The expression rates of HE4 was significantly different in lymph node metastasis ($P < 0.05$). The sensitivity (92.19%) and specificity (96.88%) of combined detection of four indicators of ovarian serous cystadenocarcinoma, significantly higher those the IMP3 (42.19% and 60.94%) and P16 protein (40.62% and 45.31%) single examination, The dates had statistical significance ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (ROC curve) measured by IMP3, P16 protein, HE4 and P53 protein was significantly higher than the area under the curve of each index ($P < 0.05$). In the separate detection of the four indexes, the area under the ROC curve of P53 protein was 0.816 ($P < 0.05$). **Conclusion** IMP3, P16 protein, HE4 and P53 protein the four joint detection can improve the diagnostic yield of serous adenocarcinomas, it is likely to be a good indicator to detect serous adenocarcinomas.

Key words: serous ovarian tumors; P16 protein; P53 protein; human epididymis protein 4; insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3,

卵巢浆液性肿瘤是目前临床最为常见的一种卵巢肿瘤,卵巢恶性肿瘤患者中约有 40% 为卵巢浆液性肿瘤,其病死率及复发率均非常高。国外学者认为可将卵巢浆液性癌划分为两个级别,即低级别和高级别^[1]。也有学者认为卵巢浆液性癌的不同两条发生机制,即二元论发生机制^[2],该机制同两级分级系统相吻合。目前普遍认为低级别卵巢浆液性癌(1 型癌)是良性肿瘤通过转变成交界性肿瘤,然后发展为癌^[3]。但是,目前还未明确何种生物学指标能够鉴别低级别卵巢浆液性癌和交界性卵巢浆液性肿瘤,已有学者研究发现高级别与低级别卵巢浆液性癌在分子水平及组织学方面存在一定差异^[4]。但从免疫组化方面对比分析二者蛋白水平差异的报道很少。胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3 (IMP3) 基因是胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白家族的成员之一,是一种新是别的癌胚蛋白^[5]。同样, P16 蛋白、P53 蛋白和人附睾蛋白 4 (HE4) 均是近期备受关注的卵巢肿瘤标志物^[6]。本研究旨在通过分析 IMP3、P16 蛋白、HE4、P53 蛋白在卵巢浆液性肿瘤中的表达水平,为其在卵巢浆液性肿瘤诊断和评估中的临床应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 11 月至 2017 年 11 月本院病理科存档的卵巢浆液性囊腺瘤石蜡标本 204 例(良性组),卵巢交界性浆液性肿瘤石蜡标本 42 例(交界性组),卵巢浆液性癌石蜡标本 64 例(恶性组)作为研究对象。其中卵巢浆液性癌患者中盆腔淋巴结无转移 48 例,有转移 16 例;组织学分级参照两级分级相关标准将其分为低级别 27 例,高级别 37 例^[7];根据国际妇产科联盟(FIGO)2009 年相关分期标准^[8],可将其分为 I 期 21 例, II 期 14 例, III~IV 期 29 例。入组患者手术治疗前均没有放疗、化疗经历,由两名经验丰富的病理医师完成所有标本苏木精-伊红(HE)染色切片复诊。收集全部标本对应患者临床资料,且所有患者及其家属均详细了解研究内容,自

愿签署了知情同意书,研究已通过伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 兔抗人 IMP3 单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司,鼠抗人 P16 蛋白单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司,鼠抗人 P53 蛋白单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司,鼠抗人 HE4 单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 免疫组化染色方法 连续切片所有患者石蜡标本,切片厚度均为 4 μm ,每个标本切片 8 张,并贴在洁净载玻片上,放置烤片机 70 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤 40 min,实验所用全部标本均进行 HE 和免疫组织化学染色(SP 法),均行二氨基联苯胺(DAB)显色剂显色,DAB 显色剂滴加时间统一,并置于显微镜观察,目标部位一旦有棕黄色颗粒显现,立即统一时间采用蒸馏水终止显色。具体操作步骤均严格参照试剂盒说明书完成,阳性对照选择已知阳性标本切片,阴性对照采用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗。

1.4 结果判定标准

1.4.1 IMP3 和 HE4 判定方法 选择染色清晰且典型区域,在高倍视野($\times 400$)下随机选取 5 个视野,计数 100 个细胞,统计阳性细胞比例,最终数据采用 5 个视野阳性比例均值,着色评分分别由 2 为资深病理医师各自独立完成并取其均值。参考以下判定标准^[9]:综合阳性细胞占比及染色深浅进行积分;根据细胞着色程度:未发现明显着色记 0 分,着色呈现浅黄色记 1 分,着色表现为棕黄色记 2 分,着色为棕褐色记 3 分。对两项评分并进行分级:低于 1 分记(-),2 分记(+),3 分或 4 分记(++),大于 4 分记(+++)。(+)表示标本肿瘤标记物观察结果为阳性,(-)表示为阴性。阳性细胞表达率 = [(+)例数 + (++)例数 + (+++)例数] / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 P16 和 P53 蛋白判定方法 P16 蛋白阳性染色集中在细胞浆,而 P53 蛋白阳性集中在细胞核,均表现为棕黄色,视野选择同上,根据细胞着色程度:未发现明显着色记 0 分,着色呈现浅黄色记 1 分,着色

表现为棕黄色记 2 分,着色为棕褐色记 3 分;根据阳性细胞百分比:10%以内(包括 10%)记 0 分,比例在 11~25%记 1 分,比例在 26~50%记 2 分,比例在 50%以上(不包括 50%)记 3 分。两项评分乘积结果:0 分记(-),1、2、3 分记(+),4、5、6、7 分记(++),8、9 分记(+++),其中 1~9 分均代表阳性细胞。阳性细胞表达率=阳性细胞例数/总数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行处理,计数资料采用百分比(%)表示,行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 MP3、P16 蛋白、HE4 和 P53 蛋白在卵巢浆液性肿瘤组织中的表达情况 IMP3 阳性表达率在良性组和交界性组、良性组和恶性组、交界性组和恶性组中比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 31.824, 80.087, 3.944; P < 0.05$);良性组 P16 蛋白阳性表达率与交界性组、恶性组比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 35.908, 78.650; P < 0.05$)。良性组 HE4 阳性表达率与交界性组、恶性组中比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 33.995, 52.283; P < 0.05$)。P53 蛋白阳性表达率在良性组和恶性组、交界性组和恶性组中比较差异有统计学意义($\chi^2 = 56.913, 17.872; P < 0.05$)。见表 1。

2.2 卵巢浆液性癌组织临床病理特征同 IMP3、P16 蛋白、HE4 和 P53 蛋白阳性表达关系 III 或 IV 期患者 IMP3 阳性表达率显著高于 I 期和 II 期患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.672, 9.136, P < 0.05$);在卵巢浆液性癌组织低级别中 IMP3 阳性表达率显著高于高级别组织,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.147, P < 0.05$)。FIGO 临床各分期中 P16 蛋白阳性表达率与 HE4 阳性表达率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.804, P > 0.05$),HE4 阳性表达率在盆腔淋巴结有转移者中明显高于无转移者,差异具有统计学意义

($\chi^2 = 4.000, P < 0.05$);HE4 阳性表达率在低级分化组织中明显高于高级分化组织,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.805, P < 0.05$)。P53 蛋白阳性表达率在高级分化组织中明显高于低级分化组织,差异有统计学意义($\chi^2 = 23.163, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 IMP3、P16 蛋白、HE4 和 P53 蛋白在卵巢浆液性肿瘤组织中的表达染色情况 在卵巢浆液性肿瘤组织中,IMP3、HE4 和 P53 蛋白阳性表达显微镜观察棕黄色颗粒均主要呈现在胞浆内,颜色较背景染色明显加深,胞核着色均不明显;在癌组织中,P16 蛋白阳性表达显微镜观察在胞浆和胞核中均十分明显,在交界性浆液性肿瘤中仅在胞浆中呈现明显阳性。见图 1。

表 1 IMP3、P16 蛋白、HE4 和 P53 蛋白在卵巢浆液性肿瘤组织中的表达比较

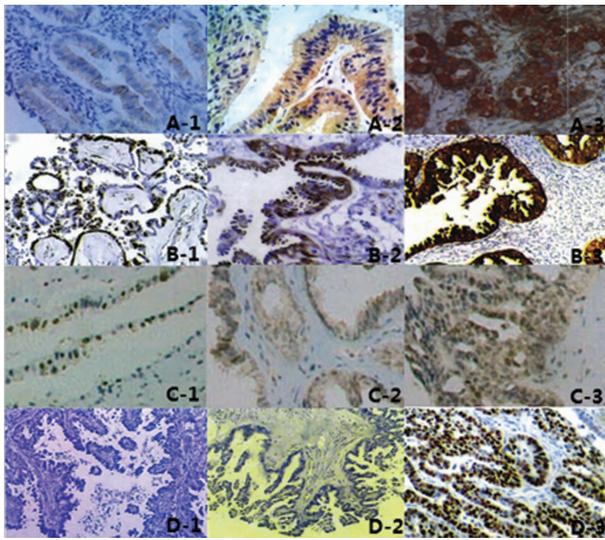
标记物	组别	n	- (n)	+ (n)	++ (n)	+++ (n)	阳性率(%)
IMP3	良性组	204	173	31	0	0	15.20
	交界性组	42	19	8	7	8	54.76*
	恶性组	64	17	12	22	13	73.44*#
P16 蛋白	良性组	204	155	49	0	0	24.02
	交界性组	42	12	20	5	5	71.43*
	恶性组	64	9	27	19	9	85.94*
HE4	良性组	204	153	51	0	0	25.00
	交界性组	42	12	6	18	6	71.43*
	恶性组	64	16	11	20	17	75.00*
P53 蛋白	良性组	204	194	10	0	0	4.90
	交界性组	42	40	2	0	0	4.76
	恶性组	64	37	2	7	18	42.19*#

注:与良性组比较,* $P < 0.05$;与交界性组比较,# $P < 0.05$

表 2 卵巢浆液性癌组织各蛋白阳性表达率比较[n(%)]

临床病理特征	n	IMP3	P16 蛋白	HE4	P53 蛋白
FIGO 分期					
I 期	21	16(76.19)	17(80.95)	14(66.67)	6(28.57)
II 期	14	10(71.43)	14(100.00)	10(71.43)	6(42.86)
III 或 IV 期	29	29(100.00)*	24(82.76)	24(82.76)	15(51.72)
盆腔淋巴结					
有转移	16	13(81.25)	15(93.75)	15(93.75)&	10(62.50)
无转移	48	32(66.67)	40(83.30)	33(68.75)	17(35.42)
组织学分级					
高级	37	29(78.38)	34(91.89)	24(64.86)	25(67.57)
低级	27	26(96.30)#	21(77.78)	24(88.89)#	2(7.41)#

注:与 I、II 期比较,* $P < 0.05$;与盆腔淋巴结无转移比较,& $P < 0.05$;与高级分化组织比较,# $P < 0.05$



注:A为IMP3表达;B为P16蛋白表达;C为HE4表达;D为P53蛋白表达;1、2、3分别为卵巢浆液性囊腺瘤、卵巢交界性浆液性肿瘤和卵巢浆液性癌

图1 IMP3、P16蛋白、HE4和P53蛋白在3组卵巢浆液性肿瘤组织中的表达

2.4 各指标检测对卵巢浆液性囊腺瘤诊断效能的比较 四项指标联合检测卵巢浆液性囊腺瘤灵敏度为92.19%,显著高于IMP3和P16蛋白单项检测($\chi^2 = 36.288, 38.137; P = 0.000, 0.000$),特异度为96.88%,显著高于IMP3和P16蛋白单项检测($\chi^2 = 24.380, 41.400; P = 0.000, 0.000$)。见表3。

表3 各指标检测对卵巢浆液性囊腺瘤灵敏度和特异度比较(%)

指标	灵敏度	特异度
IMP3	42.19	60.94
P16蛋白	40.62	45.31
HE4	84.38	89.06
P53蛋白	87.50	93.75
四项指标联合检测	92.19	96.88

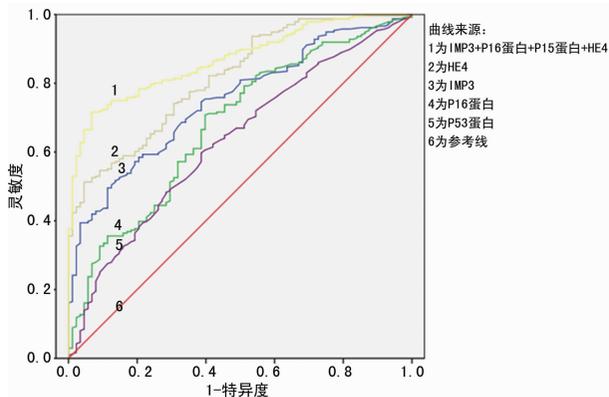


图2 IMP3、P16蛋白、HE4和P53蛋白单检与联合检测的ROC曲线分析

2.5 IMP3、P16蛋白、HE4和P53蛋白单检与联合

检测的ROC曲线分析 IMP3、P16蛋白、HE4和P53蛋白单检与联合检测的ROC曲线见图2,曲线下面积依次为0.749、0.679、0.816、0.631、0.869,联合检测的ROC曲线下面积最高,其次为P53蛋白($P < 0.05$)。

3 讨论

卵巢癌是严重危害妇女生命安全的一种常见恶性肿瘤,其发病率位居妇科恶性肿瘤第三,其中最常见的是卵巢浆液性肿瘤,及早发现并积极治疗是改善患者生活质量和提高其生存率最为有效的方式。但卵巢位置较深,且症状体征并不明显,在早期病变时难以发现,使得七成左右患者在晚期时才会确诊^[10],因此,如何有效提升卵巢浆液性癌早期检出率迫在眉睫。

IMP3能够对肿瘤细胞的、黏附、侵袭、转移产生促进作用,和许多晚期或者已发生转移的恶性肿瘤密切相关,可以作为胃癌、卵巢癌、前列腺癌等的诊断标志物^[11]。ELBALAT等^[12]研究发现,卵巢癌患者中IMP3表达异常升高,其阳性表达不仅同组织学分级和FIGO临床分期有关,同卵巢癌总体生存率也有密切关系,推测IMP3在卵巢癌发生、发展和预后中均发挥重要作用,有望成为卵巢癌患者预后判断的重要蛋白因子。本研究通过免疫组化染色发现IMP3在卵巢浆液性癌中的阳性表达率显著高于卵巢交界性浆液性肿瘤,而卵巢交界性浆液性肿瘤中的阳性表达率又显著高于卵巢浆液性囊腺瘤,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。为了更进一步了解IMP3在卵巢浆液性癌组织中的表达情况,本研究还表明,其阳性表达同卵巢浆液性癌FIGO临床分期和组织学分级密切相关,Ⅲ、Ⅳ期患者阳性表达率显著高于Ⅰ期或Ⅱ期患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),虽然与盆腔淋巴结是否转移无关,但在淋巴结有转移患者中阳性表达率要高于淋巴结无转移患者。以上结果均提示IMP3在卵巢浆液性癌发生、发展中有重要作用,但具体机制尚不明确,有待后期深入研究。

P16基因是一种能够抑制多种肿瘤的基因,人类肿瘤细胞中有一半均存在P16基因纯合子突变或缺失,因此有学者认为P16基因失灵将造成细胞恶性增殖,进而引发恶性肿瘤,目前已在乳腺癌、膀胱癌、肺癌、卵巢癌等多种肿瘤组织中发现P16基因存在突变或缺失情况^[13]。因此,推测P16蛋白阳性表达对肿瘤预后判断和肿瘤易感性判断具有重要意义。本研究结果显示,IMP3在良性组、交界性组和恶性组中的阳性表达率分别为32.35%、69.05%和85.94%,该结果同其他研究保持一致^[14]。且本研究中免疫组化染色结果表明,P16蛋白在卵巢浆液性癌组织胞核和胞浆内均表达,但在交界性肿瘤组织中均在胞浆内表

达,其在卵巢浆液性肿瘤中失活具体机制尚不明确。

HE4 目前已被论证在卵巢癌组织中存在高表达现象,有望成为卵巢癌的一种高特异度和灵敏度的肿瘤标志物^[15]。正常情况下,HE4 在卵巢组织中基本无表达;在大部分非卵巢恶性囊腺瘤组织中低表达或无表达,但在卵巢囊腺瘤中往往存在高表达。本研究结果表明,HE4 在卵巢浆液性癌组织中阳性表达率高达 75.00%,显著高于卵巢浆液性囊腺瘤,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 HE4 高表达可能以某种方式,促使卵巢上皮细胞癌变,在卵巢浆液性癌发生过程中起到重要作用。本研究还发现,HE4 阳性表达率随盆腔淋巴结转移和临床分期进展而上升,但随卵巢浆液性癌组织分化程度增加而下降,该结果与其他研究结果保持一致^[16]。因此推测,HE4 同卵巢浆液性癌发生、转移、侵袭等密切相关,但具体通过何种机制参与,因目前国内外相关报道甚少,还需进一步深入研究。

P53 基因是目前为止发现的同人类肿瘤最为密切相关的一种基因,若发生基因突变导致 P53 基因丧失正常功能,将极易导致细胞癌变^[17]。本研究结果表明,P53 蛋白在盆腔淋巴结有转移中高于无转移,在高级分化组织中明显高于低级分化组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示卵巢浆液性癌高级别同低级别发生机制不同,而卵巢浆液性癌低级别同卵巢交界性浆液性肿瘤及卵巢浆液性囊腺瘤发病机制可能相似。这同卵巢浆液性癌两级分级学说相符。也进一步说明 P53 蛋白阳性表达同肿瘤分化程度密切相关,但同交界性浆液性肿瘤发生不具有明显相关性,从而证实二者发病机制不同。此外,也提示 P53 蛋白免疫组化检测是区分卵巢浆液性癌分化级别的一种性价比较高的辅助手段。

4 结 论

IMP3、P16 蛋白、HE4 和 P53 蛋白联合检测能够提升临床卵巢浆液性癌的诊断率,有望成为卵巢浆液性癌检测的良好指标。

参考文献

[1] 岳娟,刘菲,姚丽,等. DUSP10 和 BZW1 在卵巢浆液性肿瘤中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(10):1625-1630.

[2] 郭艳萍,周巾,栾媛媛,等. NAC1、FOXQ1 在不同级别卵巢浆液性癌组织中表达及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(10):965-970.

[3] AYHAN A, KURMAN R J, YEMELYANOVA A, et al. Defining the cut point between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(8): 1220-1224.

[4] 高晓,吴宏培,张冠军. 63 例卵巢浆液性癌的 MDACC 分级及临床病理意义[J]. 医学临床研究,2016,33(3):507-509.

[5] 印永祥,王曦辉,赵华,等. CD44 及 IMP3 在上皮性卵巢癌中的表达[J]. 中国妇幼保健,2017,32(10):2212-2214.

[6] 赵立武,申彦,师宜荃,等. P16、P53 和 CyclinD1 蛋白在卵巢浆液性肿瘤中的表达及意义[J]. 解剖学研究,2012,34(4):251-255.

[7] 林洁,杜娟,张春好,等. 卵巢浆液性癌两级组织学分级系统的评估及 p53 蛋白过表达的意义[J]. 中华病理学杂志,2010,39(10):655-660.

[8] 张湛,许相丰,魏刚. MRI 在宫颈癌分期及淋巴结转移评估中的价值探讨[J]. 天津医药,2016,44(8):1022-1025.

[9] SCHUMMER M, NG W V, BUMGARNER R E, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas[J]. Gene, 1999, 238(2): 375-385.

[10] 唐灿,邹琼,栗占三,等. 卵巢浆液性肿瘤中 IGF-2R 的表达及其意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2016,32(9):1041-1043.

[11] 王小娟,成洲,王晓萍,等. IMP3 恶性肿瘤的诊断及预后标志物[J]. 医学综述,2017(23):4633-4637.

[12] ELBALAT A, SAONGER N, KARN T, et al. IMP3 expression in borderline tumors of the ovary[J]. Anticancer Res, 2017, 37(2): 583-588.

[13] 王祎杰,王晓英. 新抗癌基因 p16 的分析检测研究进展[J]. 分析科学学报,2017,33(4):562-566.

[14] LEE Y H, HEO J H, KIM T H, et al. Significance of cell cycle regulatory proteins as malignant and prognostic biomarkers in ovarian epithelial tumors [J]. Int J Gynecol Pathol, 2011, 30(3): 205-217.

[15] 赫慧,毕芳芳,杨清. MSLN, HE4 和 Ki67 在高级别浆液性卵巢癌组织中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学,2017, 25(20):3290-3294.

[16] WEI S U, LI H, ZHANG B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer [J]. Biomedical Rep, 2016, 5(1): 41-44.

[17] 张仁峰,公蕾. p53 基因与肿瘤治疗研究进展[J]. 现代免疫学,2016,20(2):150-153.

(收稿日期:2018-09-13 修回日期:2018-12-28)